

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-158175

(43) 公開日 平成11年(1999) 6月15日

[2]

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C07D401/04	257		C07D401/04	257
A61K 31/47	ABF		A61K 31/47	ABF
	ABG			ABG
	ABL			ABL
	ABM			ABM

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全17頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平10-269498
(22) 出願日 平成10年(1998) 9月24日
(31) 優先権主張番号 特願平9-262356
(32) 優先日 平9(1997) 9月26日
(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000163006
興和株式会社
愛知県名古屋市中区錦3丁目6番29号
(72) 発明者 ヘンク チーマーマン
オランダ国 2253 ブイエム・フォールス
ショウトン ドウ エス・ローマンブラン
ソン 3
(72) 発明者 ミンジャン ザング
イギリス国 エムエル6 7イーエス ス
コットランド ラナークシャー エアード
ライ ドランバタイ ロード 57エー
(74) 代理人 弁理士 有賀 三幸 (外4名)

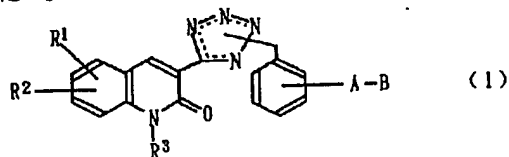
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 テトラゾール誘導体

(57) 【要約】

【解決手段】 次の一般式 (1)

【化1】



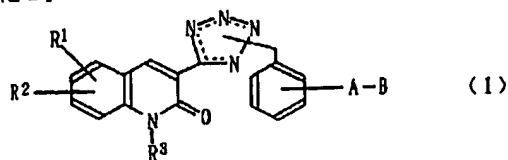
〔式中、R¹ 及び R² は、それぞれ独立に、水素原子、水酸基、低級アルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基又は置換基を有していてもよいアルカノイルオキシ基を示し、R³ は水素原子又は置換基を有していてもよい低級アルキル基を示し、Aはメチレンオキシ基又はビニレン基を示し、Bは置換基を有していてもよいキノリル、キナゾリル又はベンズイミダゾリル基を示し、点線は二重結合を有していてもよいことを示す〕で表わされるテトラゾール誘導体又はその塩、及びこれを有効成分とする医薬。

【効果】 抗ロイコトリエン作用と抗ヒスタミン作用を有し、喘息予防・治療薬等の医薬として有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の一般式(1)

【化1】



【式中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立に、水素原子、水酸基、低級アルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基又は置換基を有していてもよいアルカノイルオキシ基を示し、 R^3 は水素原子又は置換基を有していてもよい低級アルキル基を示し、Aはメチレンオキシ基又はピニレン基を示し、Bは置換基を有していてもよいキノリル、キナゾリル又はベンズイミダゾリル基を示し、点線は二重結合を有していてもよいことを示す】で表わされるテトラゾール誘導体又はその塩。

【請求項2】 請求項1記載のテトラゾール誘導体又はその塩を有効成分とする医薬。

【請求項3】 アレルギー疾患の予防又は治療薬である請求項2記載の医薬。

【請求項4】 喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、じんましん、乾せん、リウマチ、炎症性大腸炎、脳虚血及び脳卒中から選ばれる疾患の予防又は治療薬である請求項2記載の医薬。

【請求項5】 請求項1記載のテトラゾール誘導体又はその塩、及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、優れた抗ロイコトリエン作用と抗ヒスタミン作用を有し、広範なアレルギー疾患に対する医薬として有用なテトラゾール誘導体又はその塩に関する。

【0002】

【従来の技術】ロイコトリエン(LT)は、喘息、乾せん、リウマチ、炎症性大腸炎などほとんどの炎症性疾患の病因に関与しており、細胞障害による炎症反応において重要な役割を果たしているものである。

【0003】このように、ロイコトリエンがアレルギーや炎症の主要なメディエーターであることから、これらの疾患の治療を目的にロイコトリエンの作用や合成を抑制する多くの物質が発見されつつある(S. T. Holgate et al. : J. Allergy Clin. Immunol. 98, 1-13(1996))。

【0004】ロイコトリエンは5-リボキシゲナーゼ(5-L-O)により合成されるアラキドン酸代謝物であり、2種類のグループで構成される。そのひとつのグループはLTB₄であり、白血球に対する強い走化性を有している。他のグループはシステインロイコトリエン

(CysLT)の総称で、LTC₄、LTD₄、及びLTE₄が含まれ、これらは生物学的活性物質として、長い間「slow-reacting substance of anaphylaxis(SRS-A)」と呼ばれていた。ヒトの組織においてCysLTは受容体と結合することによりその作用を発揮する。選択的LTD₄、受容体阻害剤がヒト肺組織においてLTC₄、及びLTD₄の収縮作用とともに抑制することが見出され、LTC₄はLTD₄、受容体の共通部位で結合することが示唆されている(Buckner CK et al. : Ann. NY Acad. Sci. 1988, 524:181-6, Aharony D et al. : New Trends in Lipid Mediators Research, Basel: Karger 1989; 67-71)。LTE₄もLTD₄と同じ受容体を介して作用すると考えられているが、活性が低く、部分活性物質と言われている。

【0005】一方、ヒスタミンは細胞膜のH₁受容体と結合することにより気管支平滑筋収縮作用や毛細血管透過性亢進作用を示し、アレルギー疾患における重要なメディエーターである。すなわち、ヒスタミンは、気管支収縮作用により喘息症状の悪化を引き起こしたり、毛細血管透過性亢進により細胞間隙への血液成分の漏出を増大させ、アレルギー性鼻炎や結膜炎等の浮腫形成などに関与するものと考えられている。従って、これらアレルギー性疾患の治療に抗ヒスタミン剤が用いられているが、従来の抗ヒスタミン剤は脳内のH₁受容体と結合することにより、特に眠気などの中枢神経系に対する副作用が危惧されている。また、近年、気管支喘息は好酸球性の気道の慢性炎症として捉えられており、気管支粘膜への炎症細胞の浸潤や粘膜の過剰分泌などにより喘息特有の気道狭窄の症状を示す遅発相が問題になっている。

【0006】すなわち、喘息などのアレルギー疾患においては、主にヒスタミンなどのメディエーターが関与する気管支収縮、浮腫形成などの即時相と、ロイコトリエンなどが関与する細胞浸潤、粘液分泌、粘膜肥厚などによる気道狭窄の遅発相が病態形成に重要とされている。また同様にアレルギー性鼻炎においても、くしゃみ、鼻汁分泌こう進などの即時相におけるヒスタミンと、鼻粘膜浮腫による鼻閉症状などの遅発相におけるロイコトリエンが深く関与する二相反応として病態が理解されつつある。従って、ヒスタミンH₁受容体及びLTD₄受容体の両者に対して拮抗作用を有し、脳内移行性が少ない化合物は、広範なアレルギー性疾患、特に喘息や鼻炎の即時相から遅発相までの一連の症状を治療又は予防し、しかも副作用の少ない薬剤になりうるものと考えられる。しかしながら、遅発相に関与するLTD₄受容体及び即時相に関与するヒスタミンH₁受容体の双方に対して十分な拮抗作用を有する化合物は見出されていないのが現状である。また、すでに開発中の多くのLTD₄拮抗薬は少なくとも一つの酸性基を有するため、極性が高く親水性化合物であることから、吸入投与又は経口投与した際の吸収性が充分でないことが避けられず、このこ

とがこれら薬剤の投与量増大、ひいては副作用の発現につながっていると考えられる。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】従って本発明の目的は、抗ロイコトリエン作用と抗ヒスタミン作用の両方を有し、かつ脳内への移行が少なく、酸性基を有しない新たな化合物を提供することにある。

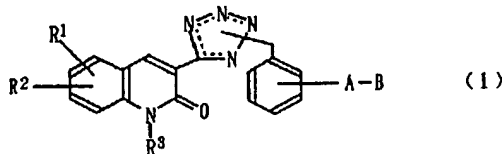
【0008】

【課題を解決するための手段】斯かる実情に鑑み、本発明者は、抗ロイコトリエン作用と抗ヒスタミン作用を合

【0009】すなわち本発明は、次の一般式(1)

【0010】

【化2】



【0011】【式中、R¹ 及びR² は、それぞれ独立に、水素原子、水酸基、低級アルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基又は置換基を有していてもよいアルカノイルオキシ基を示し、R³ は水素原子又は置換基を有していてもよい低級アルキル基を示し、Aはメチレンオキシ基又はビニレン基を示し、Bは置換基を有していてもよいキノリル、キナゾリル又はベンズイミダゾリル基を示し、点線は二重結合を有していてもよいこと

【0012】また、本発明は、前記一般式(1)で表わされるテトラゾール誘導体又はその塩を有効成分とする医薬を提供するものである。

【0013】更に本発明は、前記一般式(1)で表わされるテトラゾール誘導体又はその塩、及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物を提供するものである。

【0014】

【発明の実施の形態】一般式(1)で表わされるテトラゾール誘導体において、式中、R¹ 及びR² で示される低級アルキル基としては、炭素数1~6の直鎖又は分岐鎖のものが挙げられ、具体的には、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基が例示されるが、特にメチル基、t-ブチル基が好ましい。また、アルコキシ基としては、炭素数1~6の直鎖又は分岐鎖のものが挙げられ、具体的には、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、

i-プロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基が好ましいものとして挙げられるが、このうちメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基が特に好ましい。これらのアルコキシ基は置換基を有していてもよく、このような置換基としては、アルコキシ基、ハロゲン原子、キノリルメトキシ基等の置換基を有していてもよいフェニル基、メチル基、キノリルメチル基等の置換基を有していてもよいピペラジニル基、並びにジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等のジC₁₋₄アルキルアミノ基等が例示される。アルカノイルオキシ基としては、炭素数2~5のものが好ましく、例えば、アセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、n-ブチリルオキシ基、i-ブチリルオキシ基等が挙げられる。アルカノイルオキシ基は、更にアミノ基等の置換基を有していてもよい。

【0015】式中、R³ で示される低級アルキル基としては、炭素数1~6の直鎖又は分岐鎖のものが挙げられ、具体的には、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基が例示されるが、特にメチル基が好ましい。この低級アルキル基は、置換基を有していてもよく、このような置換基としては、ハロゲン原子、アミノ基やフェニル基又はピペラジニル基等の複素環基が挙げられ、これらの置換基は更にメチル基、エチル基等の炭素数1~4のアルキル基、キノリルメトキシ基等のキノリルC₁₋₄アルコキシ基、ベンズイミダゾリルメトキシ基等のベンズイミダゾリルC₁₋₄アルコキシ基、キノリルメチル基等のキノリルC₁₋₄アルキル基等の置換基を有していてもよい。R³ としては、水素原子、メチル基、ジメチルアミノメチル基、3-(4-(2-キノリルメチル)ピペラジニル)プロピル基が好ましい。

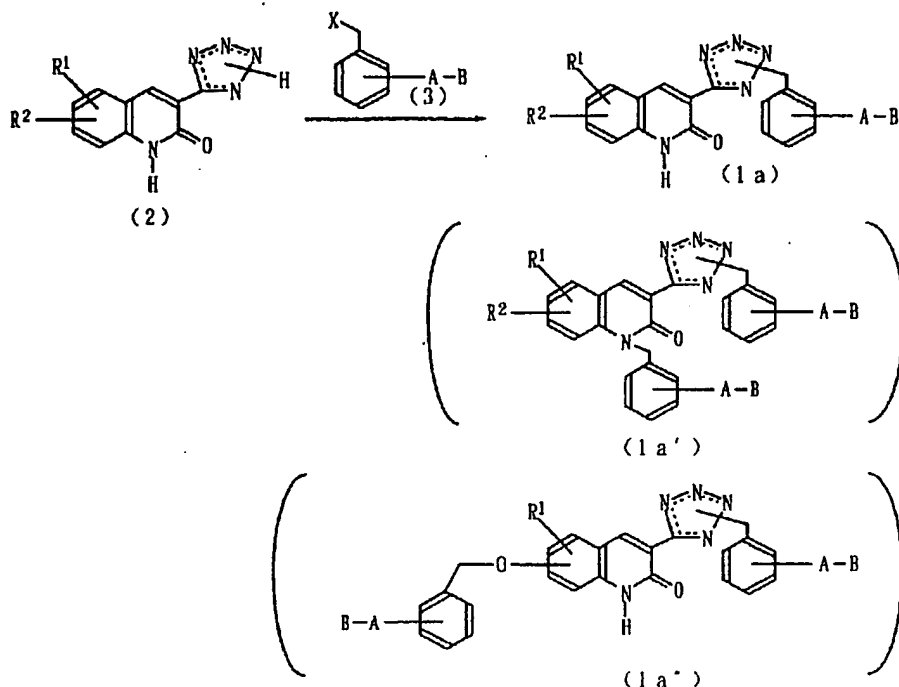
【0016】また、Bで示される基としては、キノリル基、キナゾリル基又はベンズイミダゾリル基が挙げられ、これらは置換基を有していてもよい。これらの置換基としては、メチル基、エチル基等の炭素数1~4のアルキル基、エトキシエチル基、メトキシメチル基等のC₁₋₄アルコキシC₁₋₄アルキル基が挙げられる。

【0017】本発明化合物(1)の塩としては、薬理学的に許容される塩であれば特に制限されないが、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩のような鉱酸の酸付加塩、又は安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩のような有機酸の酸付加塩を挙げることができる。また、本発明化合物(1)は、水和物に代表される溶媒和物の形態でも存在し得るが、当該溶媒和物も本発明に包含される。また、本発明化合物(1)は、ケト-エノールの互変異性体の形態でも存在し得るが、当該異性体も本発明に包含

される。

【0018】本発明化合物(1)は、例えば次に示す方法によって製造される。

方法A



【0020】〔式中、Xはハロゲン原子を示し、R¹、R²、A及びBは前記と同じ。〕

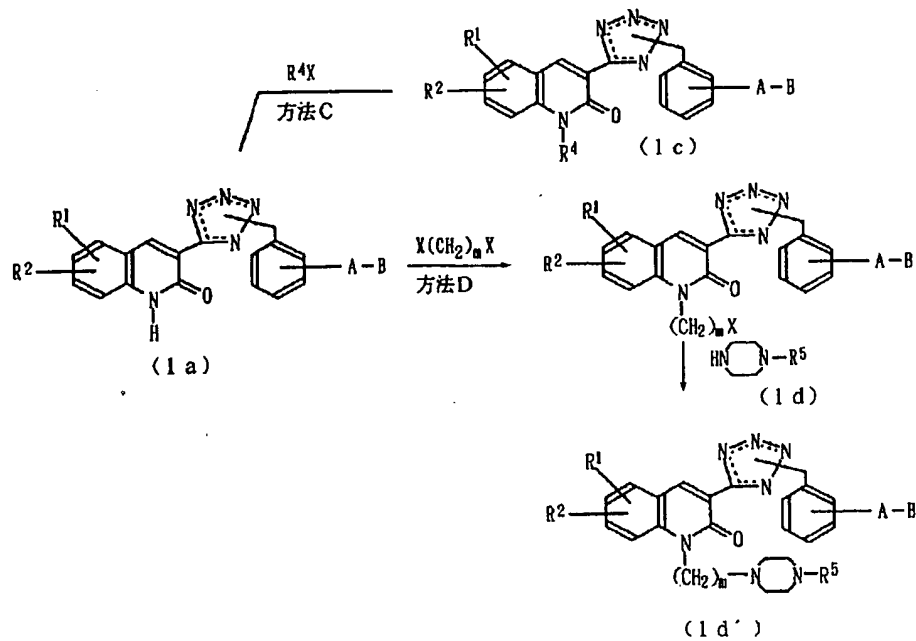
すなわちR¹及びR²が水素原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基である本発明化合物(1a)は方法Aに示すようにテトラゾリルキノリノン体(2)と1当量のハロゲン体(3)とを過剰量の炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基の存在下、DMF、DMSO、HMPA等の非プロトン性極性溶媒中で0℃から還流温度の間の温度(好ましくは室温から80℃)において1日から7日間反応させることにより得ることができる。このとき化合物(2)のR¹及びR²のいずれもが

水酸基でない場合は、R¹がB-A-ベンジル基である本発明化合物(1a')が副生することがあり、R¹又は/及びR²が水酸基である場合は、この水酸基の水素が、B-A-ベンジル基で置換された本発明化合物(1a'')が副生することがある。このためR¹及び/又はR²が水酸基である本発明化合物(1)を得るためには、化合物(2)の水酸基をあらかじめ適当な保護基で保護し、後に脱保護すればよい(方法B)。

【0021】

〔化4〕

方法C、D



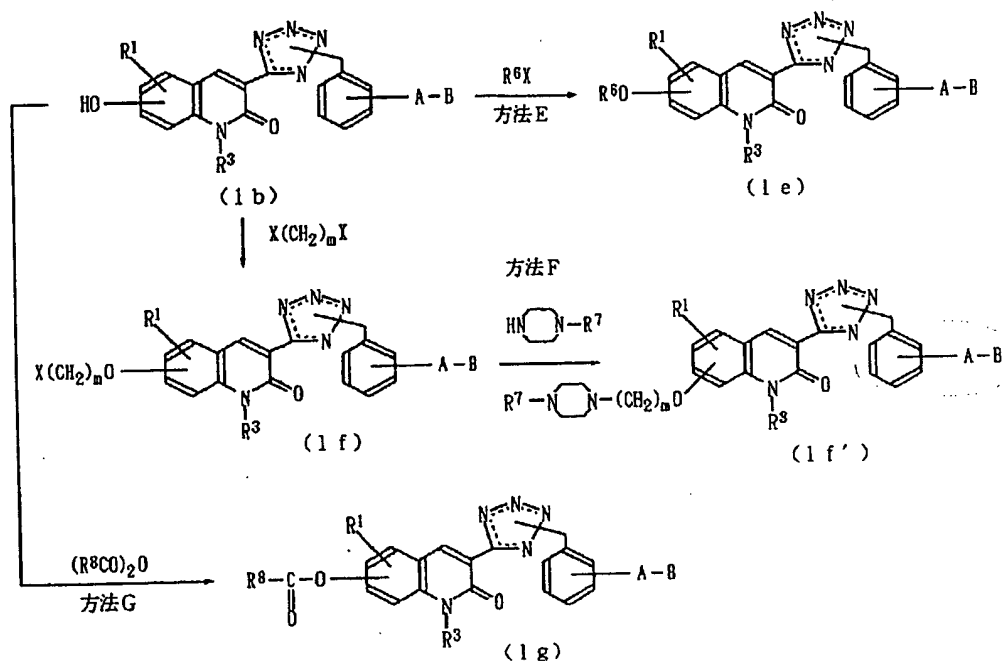
【0022】〔式中、 R^1 、 R^2 、A、B及びXは前記と同じものを示し、 R^4 は置換基を有していてもよい低級アルキル基を示し、 R^5 は置換基を有していてもよい低級アルキル基を示し、mは1～4の数を示す〕

【0023】化合物(1a)は、アルキル化することにより、 R^1 が置換基を有していてもよい低級アルキル基方法E～G

(R^4)である本発明化合物(1c)とすることができ(方法C)、一方、ハロアルキル化し(1d)、ピペラジニル化することにより本発明化合物(1d')とすることができる(方法D)。

【0024】

【化5】



【0025】〔式中、 R^1 、 R^2 、A、B、X及びmは前記と同じものを示し、 R^6 は、ジアルキルアミノアルキル基を示し、 R^7 は低級アルキル基を示し、 R^8 はア

ルキル基を示す〕

【0026】 R^7 が、ジアルキルアミノアルコキシ基である本発明化合物(1e)は、 R^7 が水酸基である化合

物(1b)をジアミノアルキル化することにより得られる(方法E)。また、R'がピペラジニルアルコキシ基である本発明化合物(1f')は、(1b)をハロアルカリ化し(1f)、ピペラジニル化(方法F)することにより得られる。R'がアルキルカルボニルオキシ基である本発明の化合物(1g)は、化合物(1b)の水酸基をエステル化(方法G)することにより得られる。

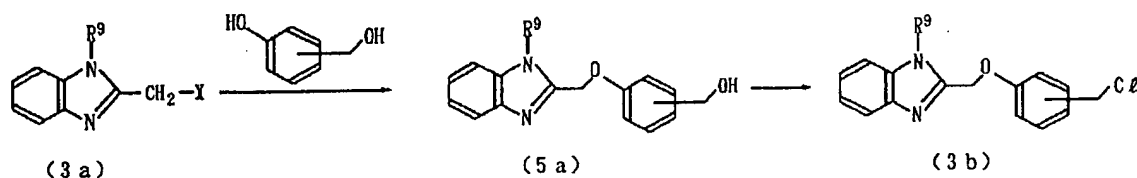
【0027】一方、本発明化合物(1)の原料である前記化合物(2)は、例えば公知の方法、例えばBhaduri, Amiya Prasad et al.; J. Heterocyclic Chem., 23, 4 10 方法H



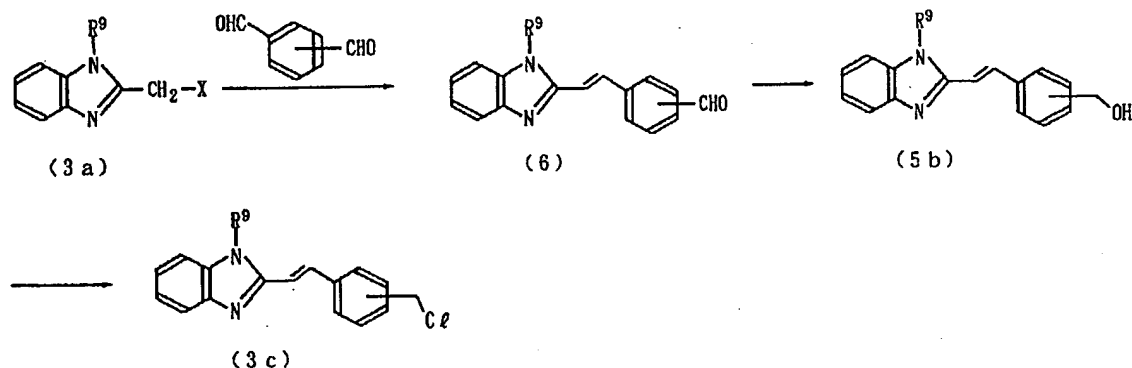
【0029】〔式中、R'及びR'は前記と同じものを示す〕

【0030】また、もう一方の原料である化合物(3)のうち、下記(3a)~(3c)のハロゲン体は、例えば、次の方法により得ることができる。

【0031】ハロゲン体(3a)は市販の化合物を用いるか、公知の方法、例えばMusser, John H. et al.; J. 方法I



方法J



【0033】〔式中、R'はアルキル基、C₁₋₄アルコキシC₁₋₄アルキル基を示し、Xはハロゲン原子を示す〕

【0034】ハロゲン体(3a)と当量のヒドロキシベンジルアルコールとを過剰量の炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基の存在下、DMF、DMSO、HMPA 50

09-411, 1985等に記載の方法に従って製造したシアノキノリノン体(4)とアジ化ナトリウム等のアジ化合物とを塩化アンモニウム等の存在下、DMF、DMSO、HMPA等の非プロトン性極性溶媒中で0℃から200℃の間の温度(好ましくは室温から120℃)において数時間から1日間反応させることにより得ることができる。

【0028】

【化6】

Med. Chem. 33(1), 240-245, 1990, Iemura, Ryuichi et al.; J. Heterocyclic Chem. 24(1), 31-37, 1987 等に記載の方法に従って製造することができる。ハロゲン体(3b)、(3c)は例えば以下に示すような方法で製造できる。

【0032】

【化7】

等の非プロトン性極性溶媒中で0℃から還流温度の間の温度(好ましくは室温から60℃)において1日から7日間反応させることでベンジルアルコール体(5a)が得られる。また、ハロゲン体(3a)をベンゼン、トルエン、キシレン等の不活性溶媒中で当モルのPPh (Phはフェニル基)と12~48時間還流させるこ

とにより相当するホスホニウム塩を合成した後、このものを窒素あるいはアルゴン気流下、無水THF中で当モルの $t\text{-BuOK}$ (カリウムtert-ブトキサイド) と反応させることによって調整したウィティッヒ試薬に当モルのフタルアルデヒド、イソフタルアルデヒド、テレフタルアルデヒドを加え1~12時間還流させることにより得られるアルデヒド体(6)をメタノール、エタノール等のプロトン性極性溶媒中、水素化ホウ素ナトリウムと0℃から還流温度の間の温度(好ましくは室温)において1時間から24時間反応させることによりベンジルアルコール体(5b)が得られる。このようにして得られたベンジルアルコール体(5a)又は(5b)をTHF、クロロホルム、塩化メチレン等の不活性溶媒中で0℃から還流温度の間の温度(好ましくは室温)において過剰量の塩化チオニルと1時間から24時間反応させることによりハロゲン体(3b)又は(3c)が得られる。

【0035】目的とする本発明化合物(1)は、常法に従って反応混合物を処理することによって得られ、更に必要に応じて再結晶法、カラムクロマトグラフィーなどの通常の精製手段を用いて精製することができる。また必要に応じて、常法によって前記した所望の塩にすることもできる。

【0036】かくして得られる本発明化合物(1)又はその塩は、後記実施例に示すように優れた抗ロイコトリエン作用及び抗ヒスタミン作用を有し、喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、じんましん、乾せん、リウマチ、炎症性大腸炎、脳虚血、脳卒中等の予防治療剤などの医薬として有用である。

【0037】本発明の医薬は、前記化合物(1)、その塩又は溶媒和物を有効成分とするものであり、この投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤などによる経口投与又は静脈内注射剤、筋肉内注射剤、坐剤、吸入剤、経皮吸収剤、点眼剤、点鼻剤などによる非経口投与が挙げられる。また、このような種々の剤型の医薬製剤を調製するにあたっては、この有効成分を単独で、又は他の薬学的に許容される担体、例えば賦形剤、結合剤、増量剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、分散剤、緩衝剤、保存剤、矯味剤、香料、被膜剤、担体、希釈剤等を適宜組み合わせ用いることができる。

【0038】本発明の医薬の投与量は年齢、体重、症状、投与形態及び投与回数などによって異なるが、通常は成人に対して1日約1~1000mgを1回又は数回に

分けて経口投与又は非経口投与するのが好ましい。

【0039】

【実施例】次に実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に何ら限定されるものではない。

【0040】製造例1

6-メトキシ-3-テトラゾリル-1, 2-ジヒドロキノリン-2-オン・ナトリウム塩の合成: 3-シアノ-6-メトキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-2-オン(78.6g, 393mM)をDMF 1lに溶かし、塩化アンモニウム(83.8g, 1.57M)、アジ化ナトリウム(102.2g, 1.57M)を加えて浴温120℃で12時間攪拌した。反応液を減圧にて濃縮した後2N-水酸化ナトリウム水溶液800mlを加えて加熱後不溶物をろ去し、ろ液を放冷すると結晶が析出した。これを濾取すると標記化合物を淡黄色針状晶として90.0g(339mM, 86.3%)得られた。

【0041】mp: >260℃

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 11.9(1H, br), 8.45(1H, s), 7.34(1H, d, J=1.5Hz), 7.30(1H, d, J=8.8Hz), 7.15(1H, dd, J=8.8, 1.5Hz), 3.80(3H, s).
IR(KBr)cm⁻¹: 3445, 1665, 1624, 1510, 1461, 1368, 1234, 1171, 1034, 638.

【0042】製造例2

6-tert-ブチル-3-テトラゾリル-1, 2-ジヒドロキノリン-2-オンの合成: 6-tert-ブチル-3-シアノ-1, 2-ジヒドロキノリン-2-オン(1.74g, 7.7mM)をDMFの20mlに溶かし、塩化アンモニウム(1.65g, 30.8M)、アジ化ナトリウム(2.00g, 30.8M)を加えて浴温120℃で16時間攪拌した。反応液に水を加えて析出物をろ取した後、再結晶(DMF-メタノール混液)すると標記化合物が黄色粉末として1.08g(4.0mM, 52%)得られた。

【0043】mp: 280-286℃(d.)

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.96(1H, s), 7.95(1H, d, J=2.2Hz), 7.75(1H, dd, J=8.5, 2.2Hz), 7.39(1H, d, J=8.5Hz), 1.34(9H, s).
IR(KBr)cm⁻¹: 2964, 1667, 1625, 1535, 1473, 1365, 1261, 1156, 1036, 626

【0044】製造例3~7

製造例1、2と同様の方法で標記の化合物を得た。

【0045】

【表1】

製造例	化合物名	性状	融点
3	7-ヒドロキシ-3-テトラゾリル-1, 2-ジヒドロキノリン-2-オン	褐色粉末	>280°C
4	8-ヒドロキシ-3-テトラゾリル-1, 2-ジヒドロキノリン-2-オン	褐色粉末	>280°C
5	6-メトキシメトキシ-3-テトラゾリル-1, 2-ジヒドロキノリン-2-オン・ナトリウム塩	淡黄色鱗状晶	>270°C
6	3-テトラゾリル-1, 2-ジヒドロキノリン-2-オン	淡黄色粉末	>280°C
7	5-エトキシ-8-メチル-3-テトラゾリル-1, 2-ジヒドロキノリン-2-オン	黄色粉末	278~280°C (d.)

【0046】製造例8

3-(2-キノリルメトキシ)ベンジルクロリドの合成: 3-(2-キノリルメトキシ)ベンジルアルコール (3.58 g, 13.5 mmol) の CHCl_3 (100 ml) 溶液に SOCl_2 2 ml を加えて室温で24時間攪拌した。反応液に少量のメタノールを加え減圧にて溶媒除去し、標記化合物を白色粉末として得た。

【0047】製造例9

2-(2-キナゾリルメトキシ)ベンジルアルコールの合成: 2-クロロメチルキナゾリン (5.00 g, 28 mmol) の DMF (50 ml) 溶液に、炭酸カリウム (4.26 g, 31 mmol)、テトラ-*n*-ブチルアンモニウムブロマイド (903 mg, 2.8 mmol) を加えた。これに3-ヒドロキシベンジルアルコール (3.48 g, 28 mmol) を加え、室温で5日間攪拌した。反応液を減圧にて濃縮し、クロロホルム、水を加え有機層を抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮しクロロホルム-*n*-ヘキサン混液より再結晶し、標記化合物を淡黄色粉末として6.94 g (収率93.1%) を得た。

【0048】mp: 92-96°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 9.43 (1H, s, $-\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_2-$), 8.07 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$, $-\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_2-$), 7.95 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$, $-\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_2-$), 7.93 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$, $-\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_2-$), 7.67 (1H, dd, $J=7.5, 7.5\text{Hz}$, $-\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_2-$), 7.25 (1H, dd, $J=7.8, 7.8\text{Hz}$, $-\text{C}_4\text{H}_4-$), 7.11 (1H, s, $-\text{C}_4\text{H}_4-$), 6.99 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$, $-\text{C}_4\text{H}_4-$), 6.96 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$, $-\text{C}_4\text{H}_4-$), 5.46 (2H, s, $\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_2-\text{CH}_2-$), 4.65 (2H, s, $-\text{C}_4\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{OH}$).

IR (KBr) cm^{-1} : 3328, 1621, 1613, 1582, 1441, 1378, 1292, 1077, 752.

【0049】製造例10

3-(*N*-メチルベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジルアルコールの合成: 製造例9と同様の方法で、2-クロロメチル-*N*-メチルベンズイミダゾールより標記化合物を淡黄色針状晶として得た (収率58.4%)。

【0050】mp: 183-185°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7.69 (1H, m, $\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_2-$), 7.16-7.32 (4H, m, Ar-H), 7.02 (1H, s, $-\text{C}_4\text{H}_4-$), 6.88-6.94 (2H, m, $-\text{C}_4\text{H}_4-$), 5.29 (2H, s, $\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_2-\text{CH}_2-$), 4.61 (2H, s, $-\text{C}_4\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{OH}$), 3.81 (3H, s, N-CH_3).

IR (KBr) cm^{-1} : 2850, 1594, 1482, 1441, 1366, 1259, 1

10 227, 1048, 1029, 750.

【0051】製造例11

4-(2-*N*-メチルベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジルアルコールの合成: 製造例9と同様の方法で、2-クロロメチル-*N*-メチルベンズイミダゾールと4-ヒドロキシベンジルアルコールより標記化合物を淡黄色プリズム晶として得た (収率46.7%)。

【0052】mp: 176-180°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7.78 (1H, m, $\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_2-$), 7.23-7.38 (3H, m, $\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_2-$), 7.30 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$, $-\text{C}_4\text{H}_4-$), 7.04 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$, $-\text{C}_4\text{H}_4-$), 5.34 (2H, s, $\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_2-\text{CH}_2-$), 4.62 (2H, s, $-\text{C}_4\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{OH}$), 3.88 (3H, s, N-CH_3).

IR (KBr) cm^{-1} : 3174, 2846, 1607, 1585, 1507, 1484, 1240, 1047, 1030, 734.

【0053】製造例12

3-[*N*-(2-エトキシエチル)ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]ベンジルアルコールの合成: 製造例9と同様の方法で、2-クロロメチル-*N*-(2-エトキシエチル)ベンズイミダゾールより標記化合物を無色針状晶として得た (収率90.3%)。

【0054】mp: 105-107°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7.71 (1H, m, Ar-H), 7.41 (1H, m, Ar-H), 7.23-7.34 (3H, m, Ar-H), 7.11 (1H, s, $-\text{C}_4\text{H}_4-$), 6.96-7.62 (2H, m, $-\text{C}_4\text{H}_4-$), 5.43 (2H, s, $\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_2\text{O-CH}_2\text{O-}$), 4.68 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$, $-\text{C}_4\text{H}_4-\text{CH}_2\text{OH}$), 4.48 (2H, t, $J=5.4\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3.74 (2H, t, $J=5.4\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3.39 (2H, q, $J=6.8\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 2.24 (1H, br, $-\text{C}_4\text{H}_4-\text{CH}_2\text{OH}$), 1.10 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$).

IR (KBr) cm^{-1} : 2875, 1594, 1471, 1445, 1426, 1369, 1258, 1154, 1050, 1035, 761.

【0055】製造例13

4-[*N*-(2-エトキシエチル)ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]ベンジルアルコールの合成: 製造例9と同様の方法で、2-クロロメチル-*N*-(2-エトキシエチル)ベンズイミダゾールと4-ヒドロキシベンジルアルコールより標記化合物を淡黄色プリズム晶として得た (収率83.4%)。

【0056】mp: 90-92°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7.78 (1H, m, Ar-H), 7.41 (1H, m, Ar-H), 7.25-7.34 (4H, m, Ar-H), 7.08 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$, $-\text{C}_4\text{H}_4-$), 5.44 (2H, s, $\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_2\text{O-CH}_2\text{O-}$), 4.62 (2H, d, $J=5.7\text{Hz}$, $-\text{C}_4\text{H}_4-\text{CH}_2\text{OH}$).

50

$C_6H_4-CH_2-OH$), 4.49 (2H, t, $J=5.6$ Hz, $-CH_2-CH_2OCH_2CH_3$), 3.75 (2H, t, $J=5.6$ Hz, $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$), 3.39 (2H, q, $J=7.1$ Hz, $CH_2CH_2OCH_2CH_3$), 1.66 (1H, t, $J=5.7$ Hz, $-C_6H_4-CH_2OH$), 1.10 (3H, t, $J=7.1$ Hz, $CH_2CH_2OCH_2CH_3$).
IR (KBr) cm^{-1} : 3180, 2858, 1609, 1587, 1509, 1472, 1417, 1237, 1117, 1036, 747.

【0057】製造例14

3-(2-(2-キノリル)エテニル)ベンジルアルコールの合成: 3-[2-(2-キノリル)エテニル]ベンジルアルデヒド (25.92 g, 0.1 M) をメタノール 300 ml に溶かし、水素化ホウ素ナトリウム (7.

57 g, 0.2 M) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧にて溶媒留去し、残留物に水を加えて酢酸エチルで有機層を抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後酢酸エチルで再結晶することで標記化合物 21.42 g (82.0 mM, 82.0%) を淡黄色粉末として得た。

【0058】製造例15~22

製造例8と同様な方法で以下の化合物を得た。

【0059】

【表2】

製造例	化合物名	性状
15	4-(2-キノリルメトキシ)ベンジルクロリド	白色粉末
16	3-(2-キノリルメトキシ)ベンジルクロリド	白色粉末
17	4-(2-キノリルメトキシ)ベンジルクロリド	白色粉末
18	3-(2-N-メチルベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジルクロリド	白色粉末
19	4-(2-N-メチルベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジルクロリド	白色粉末
20	3-[N-(2-エトキシエチル)ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]ベンジルクロリド	淡黄色油状物
21	4-[N-(2-エトキシエチル)ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]ベンジルクロリド	淡黄色油状物
22	3-[2-(2-キノリル)エテニル]ベンジルクロリド	白色粉末

【0060】実施例1、2

6-メトキシ-3-[2-[3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル]テトラゾリル]キノリン-2-オン及び6-メトキシ-3-[1-[3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル]テトラゾリル]キノリン-2-オンの合成:

【0061】6-メトキシ-3-テトラゾリル-1,2-ジヒドロキノリン-2-オン・ナトリウム塩 (36.7 g, 138 mM)、炭酸ナトリウム (14.7 g, 138 mM)、テトラ-*n*-ブチルアンモニウムブロミド (22.3 g, 69.1 mM) に DMF 2 l を加えた。ここに (2-キノリルメトキシ)ベンジルクロリド 58.7 g を加え浴温 80℃ で 15 時間攪拌した。反応液を減圧にて溶媒留去し、2N-水酸化ナトリウム水溶液 1 l を加え、クロロホルム-メタノール 5:1 の混液で有機層を抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール 5:1) に付し減圧濃縮し、残渣をクロロホルム-メタノール-エーテルの混液より再結晶すると一番晶として粗 6-メトキシ-3-[2-[3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル]テトラゾリル]キノリン-2-オンが、二番晶として粗 6-メトキシ-3-[1-[3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル]テトラゾリル]キノリン-2-オンが得られた。一番晶を更に再結晶 (DMF-エーテル) により精製し、6-メトキシ-3-[2-[3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル]テ

トラゾリル]キノリン-2-オンを黄色粉末として 2

4.0 g (収率 35.4%) 得た。

【0062】mp: 213-214℃ (d.)

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ (ppm): 12.01 (1H, br), 8.56 (1H, s), 8.39 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.00 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.03-7.94 (2H, m), 7.76 (1H, ddd, $J=8.3, 6.8, 1.5$ Hz), 7.67 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.59 (1H, m), 7.41 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J=7.8, 7.8$ Hz), 7.31 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.25 (1H, dd, $J=8.8, 2.5$ Hz), 7.15-7.06 (2H, m), 6.98 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 5.99 (2H, s), 5.37 (2H, s), 3.80 (3H, s).

IR (KBr) cm^{-1} : 3432, 1676, 1629, 1587, 1497, 1378, 1285, 1239, 1165, 1030, 829, 598.

【0063】また、二番晶を更に再結晶 (DMF-エーテル) により精製し、6-メトキシ-3-[1-[3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル]テトラゾリル]キノリン-2-オンを淡黄色粉末として 12.1 g (収率 19.0%) 得た。

【0064】mp: 215-217℃ (d.)

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ (ppm): 12.39 (1H, br), 8.35 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.31 (1H, s), 8.00 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.98 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.78 (1H, ddd, $J=8.3, 6.8, 1.5$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J=7.8, 7.3$ Hz), 7.55 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.38 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.34-7.27 (2H, m), 7.20 (1H, m), 6.97-6.90 (2H, m), 6.77 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 5.73 (2H, s), 5.23 (2H, s), 3.78 (3H, s).

IR (KBr) cm^{-1} : 3434, 1665, 1625, 1498, 1453, 1380, 1

264, 1244, 1171, 1034, 827.

【 0 0 6 6 】

【 0 0 6 5 】 実施例 3 ~ 3 4

【 表 3 】

実施例 1、2 と同様に表 3 ~ 4 記載の化合物を得た。

実施例	化 合 物 名	融 点
3	3 - { 2 - { 3 - [N - (2 - エトキシエチル) ベンズイミダゾール - 2 - イルメトキシ] ベンジル } テトラゾリル } - 6 - ヒドロキシキノリン - 2 - オン	200 ~ 202°C (d.)
4	3 - { 2 - { 4 - [N - (2 - エトキシエチル) ベンズイミダゾール - 2 - イルメトキシ] ベンジル } テトラゾリル } - 6 - ヒドロキシキノリン - 2 - オン	240 ~ 242°C (d.)
5	3 - { 1 - { 4 - [N - (2 - エトキシエチル) ベンズイミダゾール - 2 - イルメトキシ] ベンジル } テトラゾリル } - 6 - ヒドロキシキノリン - 2 - オン	245 ~ 248°C (d.)
6	3 - { 2 - { 4 - [N - (2 - エトキシエチル) ベンズイミダゾール - 2 - イルメトキシ] ベンジル } テトラゾリル } - 6 - メトキシキノリン - 2 - オン	200 ~ 202°C
7	3 - { 1 - { 4 - [N - (2 - エトキシエチル) ベンズイミダゾール - 2 - イルメトキシ] ベンジル } テトラゾリル } - 6 - メトキシキノリン - 2 - オン	234 ~ 236°C (d.)
8	3 - { 2 - { 3 - (N - メチルベンズイミダゾール - 2 - イルメトキシ) ベンジル } テトラゾリル } キノリン - 2 - オン	262 ~ 265°C (d.)
9	3 - { 1 - { 3 - (N - メチルベンズイミダゾール - 2 - イルメトキシ) ベンジル } テトラゾリル } キノリン - 2 - オン	234 ~ 236°C (d.)
10	6 - メトキシ - 3 - { 2 - { 3 - (2 - キナゾリルメトキシ) ベンジル } テトラゾリル } キノリン - 2 - オン	186 ~ 189°C
11	6 - メトキシ - 3 - { 2 - { 4 - (2 - キナゾリルメトキシ) ベンジル } テトラゾリル } キノリン - 2 - オン	197 ~ 199°C (d.)
12	6 - メトキシ - 3 - { 1 - { 4 - (2 - キナゾリルメトキシ) ベンジル } テトラゾリル } キノリン - 2 - オン	197 ~ 199°C (d.)
13	6 - メトキシ - 3 - { 2 - { 3 - { 2 - (2 - キノリル) エテニル } ベンジル } テトラゾリル } キノリン - 2 - オン	241 ~ 244°C (d.)
14	6 - メトキシ - 3 - { 1 - { 3 - { 2 - (2 - キノリル) エテニル } ベンジル } テトラゾリル } キノリン - 2 - オン	250 ~ 252°C (d.)
15	5 - エトキシ - 8 - メチル - 3 - { 2 - { 3 - (2 - キノリルメトキシ) ベンジル } テトラゾリル } キノリン - 2 - オン	221 ~ 223°C
16	5 - エトキシ - 8 - メチル - 3 - { 2 - { 4 - (2 - キノリルメトキシ) ベンジル } テトラゾリル } キノリン - 2 - オン	150 ~ 154°C (d.)
17	6 - tert - プチル - 3 - { 2 - { 3 - (2 - キノリルメトキシ) ベンジル } テトラゾリル } キノリン - 2 - オン	102 ~ 105°C
18	6 - tert - プチル - 3 - { 1 - { 3 - (2 - キノリルメトキシ) ベンジル } テトラゾリル } キノリン - 2 - オン	105 ~ 107°C

【 0 0 6 7 】

【 表 4 】

実施例	化合物名	融 点
19	6-tert-ブチル-3-{1-[4-(2-キノリルメトキシ)ベンジル]テトラゾリル}キノリン-2-オン	216~219°C
20	7-ヒドロキシ-3-{1-[3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル]テトラゾリル}キノリン-2-オン	262~264°C (d.)
21	8-ヒドロキシ-3-{1-[3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル]テトラゾリル}キノリン-2-オン	262~264°C (d.)
22	6-ヒドロキシ-3-{2-[4-(2-キノリルメトキシ)ベンジル]テトラゾリル}キノリン-2-オン	231~234°C (d.)
23	6-ヒドロキシ-3-{1-[4-(2-キノリルメトキシ)ベンジル]テトラゾリル}キノリン-2-オン	250~252°C (d.)
24	6-メトキシ-3-{2-[4-(2-キノリルメトキシ)ベンジル]テトラゾリル}キノリン-2-オン	206~210°C (d.)
25	6-メトキシ-3-{1-[4-(2-キノリルメトキシ)ベンジル]テトラゾリル}キノリン-2-オン	206~209°C (d.)
26	3-{2-[3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル]テトラゾリル}キノリン-2-オン	226~229°C (d.)
27	3-{1-[3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル]テトラゾリル}キノリン-2-オン	238~241°C (d.)
28	6-ヒドロキシ-3-{2-[3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル]テトラゾリル}キノリン-2-オン	260~267°C (d.)
29	6-ヒドロキシ-3-{1-[3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル]テトラゾリル}キノリン-2-オン	272~275°C (d.)
30	6-{3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル}オキシ-3-{2-[3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル]テトラゾリル}キノリン-2-オン	195~199°C (d.)
31	1-{3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル}-3-{2-[3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル]テトラゾリル}キノリン-2-オン	114~116°C
32	6-ヒドロキシ-1-{3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル}-3-{2-[3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル]テトラゾリル}キノリン-2-オン	175~178°C (d.)
33	6-tert-ブチル-1-{3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル}-3-{1-[3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル]テトラゾリル}キノリン-2-オン	96~99°C
34	6-メトキシ-1-{4-(N-メチルベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル}-3-{2-[4-(N-メチルベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]テトラゾリル}キノリン-2-オン	217~219°C

【0068】実施例35、36

6-メトキシメトキシ-3-{2-[3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル]テトラゾリル}キノリン-2-オン、6-メトキシメトキシ-3-{1-[3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル]テトラゾリル}キノリン-2-オンの合成：

【0069】実施例1、2と同様の方法で標記化合物を合成した。6-メトキシメトキシ-3-{2-[3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル]テトラゾリル}キノリン-2-オンのデータ

【0070】mp : 197~200°C (d.)

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 11.24 (1H, br), 8.63 (1H, s), 8.18 (1H, d, J=8.3Hz), 8.09 (1H, d, J=8.5Hz), 7.72 (1H, ddd, J=8.5, 7.1, 1.5Hz), 7.64 (1H, d, J=8.5Hz), 7.52 (1H, ddd, J=8.1, 6.8, 1.2Hz), 7.35~7.24 (4H, m), 7.13 (1H, m), 7.10~6.99 (2H, m), 5.87 (2H, s), 5.39 (2H, s), 5.20 (2H, s), 3.50 (3H, s).

IR(KBr)cm⁻¹ : 1667, 1623, 1588, 1510, 1493, 1443, 1428, 1289, 1230, 1155, 1074, 996, 825, 529.

【0071】6-メトキシメトキシ-3-{1-[3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル]テトラゾリル}キノリン-2-オンのデータ

【0072】mp : 202~206°C (d.)

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 11.60 (1H, br), 8.13 (1H, s), 8.12 (1H, d, J=8.8Hz), 8.05 (1H, d, J=8.4Hz), 7.82 (1H, d, J=7.0Hz), 7.73 (1H, dd, J=8.1, 7.0Hz), 7.59~7.49 (2H, m), 7.34~7.19 (3H, m), 7.16 (1H, dd, J=8.7, 8.7Hz), 5.86 (2H, s), 5.37 (2H, s), 5.21 (2H, s), 3.47 (3H, s).

IR(KBr)cm⁻¹ : 1664, 1623, 1600, 1497, 1291, 1266, 1158, 1001, 983, 825, 781, 750.

【0073】実施例37 (実施例28の化合物の別途合成法)

6-ヒドロキシ-3-{2-[3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル]テトラゾリル}キノリン-2-オンの合成：6-メトキシメトキシ-3-{2-[3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル]テトラゾリル}キノリン-2-オン (444mg, 0.85mM) をクロロホルム-メタノール (10:1) の混液100mlに溶かし、4N

塩酸の酢酸エチル溶液5mlを加えて室温で17時間攪拌した。反応液に水400mlを加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を滴下し水層を中性にしクロロホルム-メタノール(10:1)で抽出した。有機層を乾燥(無水硫酸マグネシウム)、減圧にて溶媒留去後、クロロホルム-メタノール-ジエチルエーテルより結晶化。標題化合物を黄色葉状晶として353mg(0.74mmol, 87.2%)を得た。

【0074】mp: 260-267°C(d.)

¹H-NMR(CDCl₃, -CD₃OD) δ(ppm): 8.53(1H, s), 8.35(1H, d, J=8.6Hz), 8.06(1H, d, J=8.3Hz), 7.89(1H, d, J=8.3Hz), 7.78(1H, ddd, J=8.6, 7.1, 1.5Hz), 7.72(1H, d, J=8.6Hz), 7.60(1H, m), 7.33(1H, dd, J=8.8, 8.1Hz), 7.27(1H, d, J=8.8Hz), 7.18(1H, dd, J=8.8, 2.8Hz), 7.15-7.02(4H, m), 5.88(2H, s), 5.39(2H, s).

IR(KBr)cm⁻¹: 1661, 1614, 1508, 1429, 1287, 1229, 1160, 1029, 826, 781.

【0075】実施例38

6-メトキシ-1-メチル-3-{2-[3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル]テトラゾリル}キノリン-2-オンの合成: 6-メトキシ-3-{2-[3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル]テトラゾリル}キノリン-2-オン(1.61g, 3.30mM)、炭酸カリウム(684mg, 4.95mM)の混合物にDMF30mlを

加えた。ここにヨウ化メチル(562mg, 3.96mM)を滴下し、滴下終了後浴温80°Cで4時間攪拌した。反応液を減圧にて溶媒留去し、水を加えてクロロホルム-メタノール(10:1)の混液で有機層を抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール50:1)に付し減圧濃縮し、残渣をクロロホルム-n-ヘキサン-エーテルの混液より再結晶すると標記化合物を淡黄色粉末として1.35g(2.68mM, 81.1%)を得た。

【0076】mp: 125-127°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.57(1H, s), 8.19(1H, d, J=8.6Hz), 8.07(1H, d, J=8.5Hz), 7.81(1H, d, J=8.3Hz), 7.72(1H, ddd, J=8.3, 6.8, 1.5Hz), 7.64(1H, d, J=8.6Hz), 7.53(1H, d, J=8.3, 7.8Hz), 7.36(1H, d, J=9.0Hz), 7.32-7.24(2H, m), 7.13-7.09(2H, m), 7.04(1H, d, J=7.6Hz), 6.99(1H, d, J=7.6, 2.2Hz), 5.85(2H, s), 5.36(2H, s), 3.89(3H, s), 3.81(3H, s).

IR(KBr)cm⁻¹: 3442, 1664, 1589, 1577, 1442, 1237, 1160, 1066, 1031, 928, 786, 768.

【0077】実施例39~43

実施例38と同様の方法で表5記載の化合物を得た。

【0078】

【表5】

実施例	化合物名	融点
39	1-ジメチルアミノエチル-6-ヒドロキシ-3-{2-[3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル]テトラゾリル}キノリン-2-オン	179~181°C(d.)
40	1-ジメチルアミノエチル-6-ヒドロキシ-3-{1-[3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル]テトラゾリル}キノリン-2-オン	153~155°C
41	1-ジメチルアミノエチル-6-メトキシ-3-{1-[3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル]テトラゾリル}キノリン-2-オン	154~158°C
42	1-ジメチルアミノプロピル-6-ヒドロキシ-3-{2-[3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル]テトラゾリル}キノリン-2-オン	169~172°C(d.)
43	1-ジメチルアミノエチル-6-ヒドロキシ-3-{2-[3-(2-キノリルエチル)ベンジル]テトラゾリル}キノリン-2-オン	148~152°C(d.)

【0079】実施例44

1-(3-クロロプロピル)-6-メトキシ-3-{2-[3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル]テトラゾリル}キノリン-2-オンの合成: 6-メトキシ-3-{2-[3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル]テトラゾリル}キノリン-2-オン(1.00g, 2.04mM)、炭酸カリウム(564mg, 4.08mM)、1-ブロモ-3-クロロプロパン(962mg, 6.12mM)、DMF(100ml)の混合物を浴温60°Cで4時間攪拌した。反応液を減圧にて溶媒留去し、得られた残留物に水を加え、クロロホルム-メタノール(10:1)で抽出した。有機層を乾燥(無水硫酸マグネシウム)、減圧にて溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ

フィー(展開液: クロロホルム-メタノール(100:1))に付し精製後、クロロホルム-ジエチルエーテルより結晶化し、標題化合物を淡黄色粉末として546mg(0.963mM, 47.2%)を得た。

【0080】mp: 150-152°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.60(1H, s), 8.18(1H, d, J=8.5Hz), 8.07(1H, d, J=8.3Hz), 7.81(1H, d, J=9.0Hz), 7.72(1H, ddd, J=8.3, 7.8, 1.5Hz), 7.64(1H, d, J=8.3Hz), 7.53(1H, d, J=8.1, 6.8Hz), 7.46(1H, d, J=9.3Hz), 7.33-7.24(2H, m), 7.15-7.08(2H, m), 7.06-6.96(2H, m), 5.85(2H, s), 5.36(2H, s), 4.53(2H, t, J=7.8Hz), 3.89(3H, s), 3.73(2H, t, J=6.3Hz), 2.29(2H, m).

IR(KBr)cm⁻¹: 1660, 1590, 1573, 1508, 1445, 1428, 1

267, 1159, 829, 767.

【0081】また、副生成物をクロロホルム-ジエチルエーテルより結晶化し2-クロロプロポキシ-6-メトキシ-3-[2-[3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル]テトラゾリル]キノリンを白色粉末として173mg (0.305mM, 15.0%) 得た。

【0082】実施例45

1-[3-[4-(2-キノリルメチル)-1-ピペラジニル]プロピル]-6-メトキシ-3-[2-[3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル]テトラゾリル]キノリン-2-オン・二塩酸塩の合成: 1-(3-クロロプロピル)-6-メトキシ-3-[2-[3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル]テトラゾリル]キノリン-2-オン (179mg, 0.316mM)、N-(2-キノリルメチル)ピペラジン (287mg, 1.26mM) を合わせ、アルゴン気流下120℃で2.5時間攪拌した。混合物を放冷後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液: クロロホルム-メタノール (40:1)) に付し精製。目的物を含むフラクションを集め減圧濃縮し標題化合物の遊離塩基を黄色油状物として219mg

20

実施例	化合物名	融点
46	6-メトキシ-1-[3-[4-(2-キノリルメチル)ピペラジニル]プロピル]-3-[2-[3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル]テトラゾリル]キノリン-2-オン	191~195℃ (d.)
47	6-メトキシ-1-[4-[4-(2-キノリルメチル)ピペラジニル]ブチル]-3-[2-[3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル]テトラゾリル]キノリン-2-オン・2マレイン酸塩	179~181℃ (d.)
48	6-メトキシ-1-[3-[4-(2-キノリルメチル)ピペラジニル]プロピル]-3-[2-[3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル]テトラゾリル]キノリン-2-オン・二塩酸塩	161~164℃ (d.)
49	6-メトキシ-3-[2-[3-(2-キノリルエチル)ベンジル]テトラゾリル]-1-[3-[4-(2-キノリルメチル)ピペラジニル]プロピル]キノリン-2-オン・二マレイン酸塩	156~158℃ (d.)

【0086】実施例50

6-ジメチルアミノエトキシ-1-ジメチルアミノエチル-3-[2-[3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル]テトラゾリル]キノリン-2-オン・ニシユウ酸塩の合成: 6-ジメチルアミノエチル-3-1-ヒドロキシ-[2-[3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル]テトラゾリル]キノリン-2-オン (700mg, 1.28mM)、炭酸カリウム (706mg, 5.11mM) にDMF 40mlを加え攪拌した。ここにジメチルアミノエチルクロリド (369mg, 2.56mM) を加え、浴温80℃で3日間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、水を加えクロロホルム-メタノール (10:1) の混液で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧にて溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-アンモニア飽和メタノール (10:1)) に付し、目的物を含むフラクションを減圧にて溶媒留去すると標記化合物の遊離塩基254mg (0.411mM, 32.1%) が褐色油状物として得られた。

(0.289mM) 得た。これをメタノール (50ml) に溶かし、4N-塩酸の酢酸エチル溶液144μl (0.576mM) を加えた後、メタノール-ジエチルエーテルより結晶化し標題化合物を黄色粉末として184mg (0.22mM, 70.1%) 得た。

【0083】mp: 182-186°

¹H-NMR(CDCl₃-CD₃OD) δ (ppm): 8.73(1H, d, J=8.6Hz), 8.66(1H, d, J=8.1Hz), 8.60(1H, s), 8.53(1H, d, J=8.1Hz), 8.05-7.79(6H, m), 7.70(1H, dd, J=7.8, 7.3Hz), 7.59(1H, d, J=9.3Hz), 7.40-7.30(2H, m), 7.22-7.15(2H, m), 7.10-7.04(2H, m), 5.88(2H, s), 5.55(2H, s), 4.53(2H, t, J=6.3Hz), 4.34(2H, s), 3.91(3H, s), 3.54(4H, br), 3.37(2H, m), 3.22(4H, br), 2.37(2H, m).

IR(KBr)cm⁻¹: 1652, 1625, 1576, 1509, 1455, 1240, 1028, 772, 475.

【0084】実施例46~49

実施例45と同様の方法で表6記載の化合物を得た。

【0085】

【表6】

【0087】¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.57(1H, s), 8.18(1H, d, J=8.5Hz), 8.06(1H, d, J=8.3Hz), 7.81(1H, d, J=8.1Hz), 7.73(1H, ddd, J=8.5, 6.8, 1.5Hz), 7.64(1H, d, J=8.3Hz), 7.52(1H, dd, J=8.2, 6.8Hz), 7.40(1H, d, J=9.3Hz), 7.34-7.23(2H, m), 7.14(1H, d, J=2.7Hz), 7.10(1H, s), 7.05-6.95(2H, m), 5.86(2H, s), 5.36(2H, s), 4.50(2H, t, J=8.1Hz), 4.13(2H, t, J=5.6Hz), 2.77(2H, t, J=5.6Hz), 2.67(2H, t, J=8.1Hz), 2.40(6H, s), 2.36(6H, s).

【0088】これをメタノールに溶かしシユウ酸 (148mg, 0.422mM) を加えた後、アセトニーエーテル混液より再結晶すると標記化合物のニシユウ酸塩211mg (0.270mM, 21.1%) が褐色粉末として得られた。

【0089】mp: 172-176℃(d.)

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.52(1H, s), 8.24(1H, d, J=8.1Hz), 8.05(1H, d, J=8.6Hz), 7.84(1H, d, J=7.6Hz), 7.78-7.67(2H, m), 7.66(1H, d, J=8.5Hz), 7.56(1H, ddd, J=9.3, 8.1, 1.2Hz), 7.47-7.38(1H, m), 7.31(1H, dd, J=7.8, 8.1Hz),

50

7.17(1H, m), 7.12(1H, m), 7.07-7.68(2H, m), 5.85(2H, s), 5.35(2H, s), 4.70(2H, m), 4.40(2H, m), 3.49(2H, m), 3.30(2H, m), 2.95(6H, s), 2.94(6H, s).
IR(KBr)cm⁻¹: 3419, 1652, 1599, 1509, 1448, 1312, 1281, 1239, 1161, 1055, 831.

【0090】実施例51

6-(3-クロロプロピル)オキシ-1-メチル-3-{2-[3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル]テトラゾリル}キノリン-2-オンの合成: 6-ヒドロキシ-1-メチル-3-{2-[3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル]テトラゾリル}キノリン-2-オン(600mg, 1.22g), 炭酸カリウム(337mg, 2.44mM)にDMF100mlを加えて攪拌した。ここに1-ブロモ-3-クロロプロパン(578mg, 3.64mM)を加え浴温60℃で4時間攪拌した。反応液を減圧にて濃縮し、水を加えてクロロホルム-メタノール(10:1)の混液で抽出後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧にて溶媒留去すると粗の標記化合物638mgが黄色油状物で得られた。このものはさらなる精製を加えず次の反応に使用した。

【0091】¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.52(1H, s), 8.17(1H, d, J=8.6Hz), 8.06(1H, d, J=8.5Hz), 7.80(1H, d, J=8.1Hz), 7.71(1H, ddd, J=8.3, 7.1, 1.5Hz), 7.63(1H, d, J=8.5Hz), 7.51(1H, dd, J=8.1, 6.8Hz), 7.35-7.21(3H, m), 7.14-7.09(2H, m), 7.04(1H, d, J=7.6Hz), 6.98(1H, dd, J=8.3, 2.4Hz), 5.85(2H, s), 5.35(2H, s), 4.17(2H, t, J=5.9Hz), 3.84-3.73(5H, m), 2.27(2H, t, J=6.1Hz).

【0092】実施例52

1-メチル-6-[3-(4-メチルピペラジニル)プロピル]オキシ-3-{2-[3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル]テトラゾリル}キノリン-2-オン・三塩酸塩の合成: 粗6-[3-クロロプロピル]オキシ-1-メチル-3-{2-[3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル]テトラゾリル}キノリン-2-オン(180mg, 0.317mM)、N-メチルピペラジン(127mg, 1.27mM)を混ぜ、アルゴン気流下、浴温120℃で90分間攪拌した。反応液を減圧にて濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開液: クロロホルム-メタノール(20:1))にて精製し、目的物を含むフラクションを集め減圧濃縮し標記化合物の遊離塩基を黄色油状物として180mg(0.285mM)得た。これをメタノール(2ml)に溶かし、4N-塩酸の酢酸エチル溶液285μl(1.14mM)を加えた後、メタノール-ジエチルエーテルより結晶化し標記化合物の三塩酸塩を黄色針状晶として143mg(0.203mM, 64.1%)得た。

【0093】mp: 188-192℃(d.)

¹H-NMR(CDCl₃-CD₃OD) δ(ppm): 8.77(1H, d, J=8.6Hz), 8.54(1H, s), 8.46(1H, d, J=8.8Hz), 8.11(1H, d, J=8.6Hz), 8.08-7.98(2H, m), 7.82(1H, dd, J=7.6, 7.3Hz), 7.46-7.32

(2H, m), 7.30-7.05(5H, m), 5.90(2H, s), 5.69(2H, s), 4.21(2H, overlapped with solvent), 3.90-3.65(1H, m), 3.51(2H, m), 2.98(3H, m), 2.41(2H, br).
IR(KBr)cm⁻¹: 1647, 1623, 1578, 1510, 1456, 1384, 1241, 1162, 1060, 963.

【0094】実施例53

6-[3-[4-(2-キノリルメチル)ピペラジニル]プロピル]オキシ-1-メチル-3-{2-[3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル]テトラゾリル}キノリン-2-オンの合成: 実施例52と同様の方法で標記化合物を得た。

【0095】mp: 174-178℃(d.)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 8.62(1H, d, J=8.3Hz), 8.53(1H, s), 8.48(1H, d, J=8.8Hz), 8.21-7.97(4H, m), 7.93-7.71(5H, m), 7.66-7.50(3H, m), 7.41-7.33(2H, m), 7.16-7.07(2H, m), 7.01(1H, d, J=7.8Hz), 6.00(2H, s), 5.42(2H, s), 4.60(2H, br), 4.17(2H, t, J=6.1Hz), 3.80-3.30(8H, overlapped with solvent), 3.69(3H, s), 2.25(2H, br).
IR(KBr)cm⁻¹: 1647, 1600, 1578, 1509, 1449, 1430, 1239, 1159.

【0096】実施例54

6-ブチルオキシ-3-{2-[3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル]テトラゾリル}キノリン-2-オンの合成: 6-ヒドロキシ-3-{2-[3-(キノリン-2-イルメトキシ)ベンジル]テトラゾリル}キノリン-2-オン(250mg, 0.522mM)をピリジン30mlに溶かし、無水酪酸(172μl, 1.05mM)を加えて室温で20時間攪拌した。反応液に少量のメタノールを加えた後に溶媒を留去し、得られる残渣をクロロホルム-メタノール(10:1)の混液に溶かし、2N-塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水の順に洗浄した。有機層を乾燥(無水硫酸マグネシウム)、減圧にて溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開液: クロロホルム-メタノール(10:1))に付し精製後、クロロホルム-メタノール-ジエチルエーテルより結晶化。標記化合物を白色粉末として265mg(0.485mmol, 92.8%)得た。

【0097】mp: 200-202℃(d.)

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 11.1(1H, br), 8.64(1H, s), 8.16(1H, d, J=8.8Hz), 8.05(1H, d, J=8.1Hz), 7.79(1H, d, J=8.1Hz), 7.70(1H, ddd, J=8.4, 7.0, 1.5Hz), 7.62(1H, d, J=8.4Hz), 7.51(1H, m), 7.42(1H, d, J=2.2Hz), 7.36-7.27(3H, m), 7.14-6.98(3H, m), 5.87(2H, s), 5.37(2H, s), 2.67(2H, t, J=7.3Hz), 1.80(2H, tq, J=7.3, 7.3Hz), 1.06(3H, t, J=7.3Hz).
IR(KBr)cm⁻¹: 1755, 1675, 1586, 1497, 1453, 1226, 1156, 1030, 828, 757.

【0098】実施例55~64

実施例54と同様の方法で標記の化合物を得た。

【0099】

【表7】

実施例	化合物名	融点
55	6-ブチリルオキシ-3-〔1-〔3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル〕テトラゾリル〕キノリン-2-オン	189~191°C (d.)
58	6-アセトキシ-3-〔2-〔4-(2-キノリルメトキシ)ベンジル〕テトラゾリル〕キノリン-2-オン	226~228°C (d.)
57	6-アセトキシ-3-〔1-〔4-(2-キノリルメトキシ)ベンジル〕テトラゾリル〕キノリン-2-オン	235~238°C (d.)
58	6-アセトキシ-3-〔2-〔3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル〕テトラゾリル〕キノリン-2-オン	222~225°C
59	6-アセトキシ-3-〔1-〔3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル〕テトラゾリル〕キノリン-2-オン	218~221°C (d.)
60	6-プロピオニルオキシ-3-〔2-〔3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル〕テトラゾリル〕キノリン-2-オン	216~218°C (d.)
61	6-プロピオニルオキシ-3-〔1-〔3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル〕テトラゾリル〕キノリン-2-オン	201~203°C (d.)
62	6-イソブチリルオキシ-3-〔2-〔3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル〕テトラゾリル〕キノリン-2-オン	195~197°C (d.)
63	6-イソブチリルオキシ-3-〔1-〔3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル〕テトラゾリル〕キノリン-2-オン	196~199°C (d.)
64	6-グリシルオキシ-3-〔2-〔3-(2-キノリルメトキシ)ベンジル〕テトラゾリル〕キノリン-2-オン	196~200°C (d.)

【0100】試験例1

抗ヒスタミン作用及び抗LTD₄作用 (インビトロ試験)

モルモットの摘出回腸を約2cmに切り取り、タイロード緩衝液を満たした20mlの容器内に懸垂し、ヒスタミン又はロイコトリエンD₄による等張性の収縮反応を記録計に記した。タイロード緩衝液は29℃に保温し、混合ガス(95%O₂-5%CO₂)を通気した。抗ヒスタミン作用の試験は、ヒスタミン10⁻⁸~10⁻⁴Mを器官浴槽に添加し用量反応を測定した。緩衝液で数回洗浄後、一定濃度の試験化合物を添加し30分インキュベートした後、再びヒスタミンの用量反応を測定した。抗ロイコトリエン作用の試験は、LTD₄10⁻⁸Mの収縮反応に対する試験化合物10⁻⁸M添加による影響を調べた。表8において抗ヒスタミン作用に関してはpA₂、又はpD₂、で、抗ロイコトリエン作用に関しては、IC₅₀で示した。

【0101】

【表8】

20

化合物	抗ヒスタミン作用	抗LTD ₄ 作用 IC ₅₀ (M)
実施例1	5.53pD ₂	9.0×10 ⁻⁸
実施例2	5.38pA ₂	2.5×10 ⁻⁷
実施例6	7.39pA ₂	1.1×10 ⁻⁸
実施例26	5.24pD ₂	1.79×10 ⁻⁷
実施例38	5.52pD ₂	1.6×10 ⁻⁷
実施例39	7.52pA ₂	5.0×10 ⁻⁷
実施例40	6.60pA ₂	6.4×10 ⁻⁷
実施例41	5.58pD ₂	5.9×10 ⁻⁷
実施例42	7.26pA ₂	8.4×10 ⁻⁷
実施例43	6.76pA ₂	3.6×10 ⁻⁸
実施例45	7.66pA ₂	6.4×10 ⁻⁷
実施例47	7.70pA ₂	2.1×10 ⁻⁸
実施例48	6.94pA ₂	5.0×10 ⁻⁷
実施例52	6.04pA ₂	1.3×10 ⁻⁸

【0102】試験例2

H₁受容体結合阻害試験

0.5nM [³H]メピラミン(活性22Ci/mmol)、モルモット脳膜タンパク質及び試験化合物を含む50mM磷酸緩衝液(pH7.5)1mlを37℃で30分間インキュベートした。氷冷した磷酸緩衝液を添加し反応を停止し、ただちにワットマンCF/Cフィルターにてろ過した。フィルターを氷冷した緩衝液20mlで2回洗浄し、残渣の放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。試験化合物を加えないときの測定値と各種濃度の試験化合物を加えたときの測定値より、試験化合物の抑制作用の用量反応を測定し、50%抑制濃度(IC₅₀)を求めてからチェンブールソフ(Cheng-Prusoff)式を用いて解離定数(K_d)を計算し表9に示した。

飽和実験では 10^{-4} MのR(-)-ジメチンデンを非特異的結合量の測定に用いた。飽和実験から、受容体は一種類で、飽和結合量(B_{max})が 278 ± 24 fmol/mg Proteinであることが判明した。また、[³H]メピラミン解離定数(K_d)は $3.30 \pm 0.26 \times 10^{-4}$ Mであり、ヒルプロットで解析したときのその傾きは1.005であった。なお、表9における数値は解離定数K_d(M)あるいは高濃度(a: 100μ M, b: 10μ M)での抑制率(%)を示す。

【0103】試験例3

LTD, 受容体結合阻害試験

0. 2nM [³H]ロイコトリエンD₄、モルモット肺タンパク質及び試験化合物を含む10mMピペラジンN, N'-ビス(2-エタンスルホン酸)緩衝液(pH7.5)

0. 3mlを22℃で30分間インキュベートした。氷冷したトリス塩酸/塩化ナトリウム緩衝液(10mM/10

0mM, pH7.5)を添加し反応を停止し、ただちにワットマンCF/Cフィルターにてろ過した。フィルターを氷冷した緩衝液20mlで2回洗浄し、残渣の放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。H₁受容体と同様の方法で試験化合物のIC₅₀を求め、解離定数(K_d)を算出し表9に示した。飽和実験では2μMのロイコトリエンD₄を非特異的結合量の測定に用いた。飽和実験から、受容体は一種類で、飽和結合量

(B_{max})が 988 fmol/mg proteinであることが判明した。また、[³H]ロイコトリエンD₄の解離定数(K_d)は 2.16×10^{-4} Mであり、ヒルプロットで解析したときのその傾きは0.99であった。なお表9における数値は解離定数K_d(M)を示す。

【0104】

【表9】

化合物	H ₁ 受容体 K _d (M)	LTD受容体 K _d (M)
実施例1	2.96×10^{-4}	1.14×10^{-7}
実施例6	3.29×10^{-4}	8.11×10^{-8}
実施例8	9.38×10^{-4}	1.43×10^{-7}
実施例9	1.37×10^{-3}	3.20×10^{-7}
実施例18	2.28×10^{-3}	5.09×10^{-7}
実施例22	3.01×10^{-3}	3.64×10^{-7}
実施例24	9.51×10^{-3}	2.05×10^{-7}
実施例25	1.39×10^{-3}	5.86×10^{-8}
実施例26	8.95×10^{-3}	1.79×10^{-7}
実施例28	1.39×10^{-3}	2.10×10^{-8}
実施例29	5.72×10^{-3}	1.36×10^{-8}
実施例56	8.47×10^{-3}	3.36×10^{-7}
実施例58	4.80×10^{-4}	3.82×10^{-8}
実施例64	6.19×10^{-3}	2.21×10^{-8}

【0105】

【発明の効果】本発明のテトラゾール誘導体又はその塩

は、優れた抗ロイコトリエン作用と抗ヒスタミン作用を有し、喘息予防治療剤等の医薬として有用である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶

識別記号 庁内整理番号

F I

技術表示箇所

31/505
C07D401/14

ABN
ACJ
ADA
AED
AEM
ACD
235
239
257

31/505
C07D401/14

ABN
ACJ
ADA
AED
AEM
ACD
235
239
257

- (72)発明者 小野木 和弘
埼玉県入間市扇台 6-2-7
- (72)発明者 出牛 武夫
埼玉県狭山市柏原3084-40 狭山ニュータ
ウン19-7
- (72)発明者 田村 正宏
東京都東村山市野口町 2-17-43 東村山
荘104
- (72)発明者 當間 勉
東京都東村山市本町 2-14-10
- (72)発明者 和田 靖史
東京都立川市砂川町 6-29-31
- (72)発明者 松本 次郎
埼玉県狭山市狭山台 4-21-25
- (72)発明者 菅家 徹
東京都東村山市野口町 2-17-43 東村山
寮